

**METHOD OF DRUG PRODUCING****Publication number:** RU2155043 (C1)**Publication date:** 2000-08-27**Inventor(s):** ABIDOV M T**Applicant(s):** ABIDOV MUSA TAZHUDINOVICH**Classification:****- international:** **A61K31/502; A61K31/502;** (IPC1-7): A61K31/502**- European:****Application number:** RU20000107351 20000328**Priority number(s):** RU20000107351 20000328**Abstract of RU 2155043 (C1)**

organic chemistry, chemical- -pharmaceutical industry. SUBSTANCE: invention relates to the drug that is 5-amino-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione sodium salt obtained from 3-nitrophthalic anhydride by the successive isolation of intermediate compounds: at first, 5-nitro-2,3- -dihydrophthalazine-1,4-dione and then, 5-amino-2,3-dihydro- -phthalazine-1,4-dione. After interaction of the latter compound with sodium hydroxide the end substance is obtained. EFFECT: high pharmacological activity of drug. 1 ex

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 155 043** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) МПК<sup>7</sup> **A 61 K 31/502**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2000107351/14, 28.03.2000  
(24) Дата начала действия патента: 28.03.2000  
(46) Дата публикации: 27.08.2000  
(56) Ссылки: SU 130903 A, 1959. RU 2138264 C1, 27.09.1999. US 4226993 A, 07.10.1980.  
Хольцбекер З. и др. Органические реагенты в неорганическом анализе. - М.: Мир, 1979, с.107.  
(98) Адрес для переписки:  
125414, Москва, ул. Онежская, д.53, корп.3,  
кв.387, Брегману О.М.

(71) Заявитель:  
Абидов Муса Тажудинович  
(72) Изобретатель: Абидов М.Т.  
(73) Патентообладатель:  
Абидов Муса Тажудинович

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

(57) Реферат:  
Изобретение относится к  
химико-фармацевтическому производству.  
Лекарственный препарат - натриевую соль  
5-амино-2,3-дигидрофталазина-1,4-дион  
получают из 3-нитрофталевого ангидрида  
путем осуществления цепочки  
последовательного выделения  
промежуточных продуктов: вначале

5-нитро-2,3-дигидрофталазина-1,4-диона, а  
затем  
5-амино-2,3-дигидрофталазина-1,4-диона,  
взаимодействием которого с гидрооксидом  
натрия получают целевой продукт.  
Предложенный способ обеспечивает  
получение продукта, обладающего более  
высокой фармакологической активностью.

RU 2 155 043 C1

RU 2 155 043 C1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 155 043** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl.7 **A 61 K 31/502**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2000107351/14, 28.03.2000

(24) Effective date for property rights: 28.03.2000

(46) Date of publication: 27.08.2000

(98) Mail address:  
125414, Moskva, ul. Onezhskaja, d.53,  
korp.3, kv.387, Bregmanu O.M.

(71) Applicant:  
Abidov Musa Tazhudinovich

(72) Inventor: Abidov M.T.

(73) Proprietor:  
Abidov Musa Tazhudinovich

(54) **METHOD OF DRUG PRODUCING**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, chemical-pharmaceutical industry. SUBSTANCE: invention relates to the drug that is 5-amino-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione sodium salt obtained from 3-nitrophthalic anhydride by the successive isolation of

intermediate compounds: at first, 5-nitro-2,3- -dihydrophthalazine-1,4-dione and then, 5-amino-2,3-dihydro-phthalazine-1,4-dione. After interaction of the latter compound with sodium hydroxide the end substance is obtained. EFFECT: high pharmacological activity of drug. 1 ex

RU 2 155 043 C1

RU 2 155 043 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к производству химико-фармацевтических препаратов.

Известен способ получения лекарственного препарата Галавит, включающий получение 3-аминофталгидразида, который подвергают реакции молекулярной перегруппировки с последующим воздействием гидроксида натрия и выделением целевого продукта 2-амино-1,2,3,4-тетрагидрофалазин-1,4-дион натриевая соль дигидрата (см., например, патент РФ N 2138264 с приоритетом от 06.05.99, МПК A 61 K 31/50, C 07 D 237/32, бюл. N 27 от 27.09.99).

Предлагаемый способ позволяет повысить выход продукта и уменьшить отходы производства, однако его использование ограничено получением указанного препарата.

Наиболее близким аналогом-прототипом является способ получения 5-амино-2,3-дигидрофалазиндиона-1,4 (люминола) (см., например, авторское свидетельство СССР N 130903 с приоритетом от 21.11.59, бюл. N 16 за 1960), включающий восстановление 3-нитрофталевой кислоты в водной среде гидразингидратом в присутствии скелетного никелевого катализатора с последующим упариванием раствора и его нагреванием при температуре 120°C в присутствии гидразингидрата и уксусной кислоты.

Известный способ позволяет получать целевой продукт в виде порошка оранжевого цвета, обладающего хорошими люминесцентными свойствами, однако его применение в качестве лекарственного препарата неэффективно.

Сущность изобретения состоит в том, что в способе получения натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона, включающем восстановление продукта гидразингидратом в присутствии скелетного никелевого катализатора, вначале взаимодействием 3-нитрофталевого ангидрида с гидразингидратом в уксусной кислоте при температуре 90 - 120°C получают 5-нитро-2,3-дигидрофалазин-1,4-дион, после восстановления которого гидразингидратом в водно-щелочной среде в присутствии скелетного никелевого катализатора выделяют 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-дион, который затем обрабатывают при температуре 20 - 80°C с гидроксидом натрия с добавлением низшего спирта или кетона и выделяют целевой продукт.

Проведенные исследования показали, что предложенный способ обеспечивает получение продукта в виде светло-желтого порошка, обладающего лекарственными свойствами, подтвержденными Фармакологическим Государственным Комитетом РФ.

Пример 1.

Пример осуществления способа.

50 - 60 г 3-нитрофталевого ангидрида ( $C_8H_3NO_6$ ) смешивают со 120 - 200 мл уксусной кислоты ( $CH_3COOH$ ), нагревают при перемешивании до температуры 90 - 100°C и постепенно (по каплям) добавляют 15 - 20 мл гидразингидрата ( $N_2H_4 \cdot H_2O$ ), поддерживая температуру реакционной смеси в пределах

105 - 120°C. По окончании дозировки гидразингидрата реакционную массу доводят до кипения и выдерживают не менее 20 - 45 мин, а затем быстро охлаждают до 70 - 85°C.

5 Выпавшие в осадок кристаллы порошка 5-нитро-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона ( $C_8H_5N_3O_4$ ) отфильтровывают, промывают уксусной кислотой с дистиллированной водой. Из фильтра дополнительно выделяют 5 - 10 г продукта, суммарный выход которого составляет 80 - 85% в пересчете на массу взятого 3-нитрофталевого ангидрида.

10 40 - 50 г 5-нитро-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона и 10 - 15 г гидроксида калия (KOH) перемешивают до полного растворения в 500 - 700 мл дистиллированной воды. Раствор нагревают до 60 - 75°C, а затем добавляют 12 - 15 мл гидразингидрата ( $N_2H_4 \cdot H_2O$ ) и 2 - 5 г катализатора Ni-Ренея. Это вызывает бурную реакцию с саморазогревом и выделением азота ( $N_2$ ) и водорода ( $H_2$ ).

15 При достижении температуры 85 - 95°C реакционную массу охлаждают, добавляя дистиллированную воду. Через 20 - 40 мин в раствор постепенно вносят еще 2 - 5 г катализатора, не допуская чрезмерно бурного хода реакции. Когда саморазогрев прекратится, вносят еще 5 - 10 г катализатора.

20 После завершения реакции раствор декантируют с осадка катализатора, фильтруют и выделяют в осадок 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-дион ( $C_8H_7N_3O_2$ ) подкислением реакционной массы водным раствором соляной кислоты (HCl), либо смесью соляной и уксусной кислот.

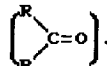
25 Осадок отфильтровывают, промывают дистиллированной водой и сушат.

30 Выход продукта 82 - 84% в пересчете на массу взятого 5-нитро-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона.

На завершающей стадии.

40 30 - 40 г 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона растворяют в водном растворе едкого натра (NaOH) (10 - 15 г NaOH на 300 - 500 мл  $H_2O$ ) при температуре раствора 20 - 80°C. Затем раствор фильтруют и добавляют в него 1500 - 2000 мл низшего спирта (ROH), например изопропилового спирта (изо-  $C_3H_7OH$ ) и выдерживают при температуре 20 - 25°C в течение 2 - 3 часов, выделяя целевой продукт ( $C_8H_6N_3NaO_2$ ).

50 Здесь можно использовать также другие низшие спирты ( $R = CH_3, C_2H_5, C_3H_7$ ) или кетон



55 Выход целевого продукта 85 - 90% в пересчете на массу взятого 5-амино-2,3-дигидрофалазина-1,4-диона.

Выходной продукт  $C_8H_6N_3NaO_2$  (натриевая соль 5-амино-2,3-дигидрофалазина-1,4-диона) белый или слегка желтоватого цвета кристаллический порошок.

60 Для полученного лекарственного препарата характерны и информативны УФ спектры в области от 220 до 400 нм, полученные в концентрации 20 мкг/мл в различных растворителях: воде, 0,01M

RU 2155043 C1

растворе хлористо-водородной кислоты, в спирте 95% и в 0,1М растворе натрия гидроксида.

**Формула изобретения:**

1. Способ получения лекарственного препарата натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона, включающий восстановление продукта гидразингидратом в присутствии скелетного никелевого катализатора, отличающийся тем, что вначале взаимодействием 3-нитрофталевого ангидрида с

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

гидразингидратом в уксусной кислоте при температуре 90 - 120°C получают 5-нитро-2,3-дигидрофалазин-1,4-дион, после восстановления которого гидразингидратом в водно-щелочной среде в присутствии скелетного никелевого катализатора выделяют 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-дион, который затем при температуре 20 - 80°C обрабатывают гидрооксидом натрия с добавлением низшего спирта или кетона и выделяют целевой продукт.

RU 2155043 C1